

ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Е.В.Удовенко¹, О.Ф.Краецкая², С.Н.Борисевич², О.Н.Ринейская²

УО «Брянский государственный технический университет»¹,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

УДК 616.1:612.27:616-092.9

Ключевые слова: острая гипоксия, производные алкенилимидазола, антигипоксанта.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.В.Удовенко, О.Ф.Краецкая, С.Н.Борисевич, О.Н.Ринейская. Влияние металлокомплексных производных алкенилимидазола на выживаемость мышей в условиях гипобарической гипоксии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 563–567.

Цель. Изучить влияние 5-ти металлокомплексных соединений производных алкенилимидазола и 2-х лекарственных препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами (гипоксен, мексидол), на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГБГ).

Материалы и методы. Проведено 39 серий опытов на 780 мышам-самцах массой 22–23 г. ОГБГ у мышей вызывали в электровакуумной печи «Вита», в которой моделируются условия нахождения животных на высоте 10 тысяч метров над уровнем моря при температуре воздуха 20–22 °С. Об антигипоксической активности исследованных соединений судили по продолжительности жизни мышей в течение 20 минут. Регистрировали продолжительность жизни мышей в минутах. Исследуемые химические соединения (Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1, Пилим-2, Пилим 4) и лекарственные средства сравнения (гипоксен и мексидол) растворяли

в дистиллированной воде и вводили подкожно за 1 час до регистрации избранного показателя фармакологического действия.

Результаты. Выявлено, что антигипоксическое действие соединений зависит от их химического строения и дозы. Четыре из пяти исследованных соединений, известные под шифрами Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1 и Пилим-2, оказывали антигипоксический эффект и представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антигипоксантов при ОГБГ.

Заключение. Наиболее выраженное антигипоксическое действие как по широте действующих доз, так и степени выраженности эффекта в условиях гипобарической гипоксии оказывало соединение под шифром Пилим-2. Так, под влиянием Пилим-2 время жизни мышей по сравнению с контролем увеличивалось при введении семи доз, равных 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, на 41, 119, 209, 255, 172, 129 и 87 % соответственно.

INFLUENCE OF METAL COMPLEX DERIVATIVES OF ALKENYL IMIDAZOLE ON THE SURVIVAL OF MICE UNDER CONDITIONS OF HYPOBARIC HYPOXIA

E.V. Udovenko¹, O.F. Kraetskaya², O. N. Ryneiskaya², S.N. Borisevitch²

Bryansk State Technical University¹,

Belarusian State Medical University²

Key words: acute hypoxia, alkenyl imidazole derivatives, antihypoxants.

FOR REFERENCES. E.V. Udovenko, O.F. Kraetskaya, O. N. Ryneiskaya, S.N. Borisevitch. Influence of metal complex derivatives of alkenyl imidazole on the survival of mice under conditions of hypobaric hypoxia. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 563–567.

Aim. To study the influence of five metal complex compounds, derivatives of alkenyl imidazole, and two pharmaceutical drug products with the antihypoxic properties (hypoxen, mexidol) on the lifespan of mice under conditions of acute hypobaric hypoxia (AHBH).

Materials and methods. 39 series of experiments on 780 male mice with the weight of 22–23 gr. were carried out. Acute hypobaric hypoxia was caused

in the electrovacuum oven “Vita” modelling the conditions under which the mice were kept at the altitude of 10,000 m above the sea level at the air temperature of 20–22 °C. Antihypoxic activity of the compounds was determined on the basis of a 20-minute lifespan of mice. The lifespan of mice was registered in minute. The chemical compound under study (Allim-1, Allim-2, Pilim-1, Pilim-2 and Pilim-4) and pharmaceutical drug products constituting the comparison group (hypoxen and

mexidol) were dissolved in the distilled water and were injected subcutaneously one hour before the registration of the selected indicator of pharmaceutical activity.

Results. Antihypoxic effect of the compounds depends on their structure and dose. Four of the five compounds studied, known as Allim-1, Allim-2, Pilim-1 and Pilim-2, produced an antihypoxic effect and are relevant for further study as potential antihypoxants in acute hypobaric hypoxia.

Conclusion. Pilim-2 produced the most pronounced antihypoxic effect, both in terms of the range of the active doses and the degree of expression of the effect under the conditions of hypobaric hypoxia. Thus, under the influence of Pilim-2 the lifespan of mice compared with the control group increased by 41, 119, 209, 255, 172, 129 and 87 % respectively with the introduction of seven doses: 0.5, 1, 5, 10, 25, 50 and 100 mg/kg.

Острая гипобарическая гипоксия (ОГБГ) возникает при недостаточном содержании кислорода во вдыхаемом воздухе и низком атмосферном давлении. Она может развиваться во время пребывания человека в горах (туризм, спорт), при разгерметизации обитаемых отсеков летательных аппаратов (самолеты, космические корабли, космические станции), находящихся на высоте. Обеспечение выживаемости в этой чрезвычайной ситуации возможно с помощью лекарственных средств. Однако имеющиеся в распоряжении врачей препараты с антигипоксической активностью не полностью отвечают требованиям практической медицины из-за малой эффективности, узкого диапазона доз или наличия побочного действия. Поэтому поиск и разработка новых лекарственных средств с антигипоксическими свойствами при ОГБГ является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической фармакологии.

При этом известно, что металлокомплексные соединения отличаются ключевой ролью в жизненно важных процессах и редокс-регулирующей активностью, а также показано, что имидазол является оптимальным лигандом для комплексов цинка(II), железа(III) или меди(II) [1, 2].

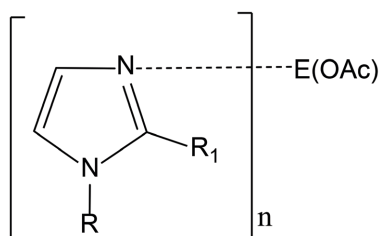
Цель исследования: изучить влияние комплексных соединений производных алкенилимидазола: металлокомплексные производные N-алленилимидазола, используемых под шифрами Аллим-1 *бис*(N-алленилимидазол) *цинкдиацетат*, Аллим-2 (N-алленил-2-метил-имидазол) *цинкдиацетат*, металлокомплексные производные N-изопропенилимидазола, известные под шифрами Пилим-1 (N-изопропенилимидазол) *цинкдиацетат*, Пилим-2 (N-изопропенил-2-метил-имидазол) *цинкдиацетат* и про-

изводное N-пропенилимидазола, известное под шифром Пилим-4 (*тетра*-(1-пропенилимидазол)-медь дихлорид)(рисунк), на продолжительность жизни мышей в условиях ОГБГ. Их эффект сравнить с действием известных антигипоксикантов – гипоксена и мексидола.

Гипоксен (медицинское непатентованное название (МНН) – полидигидроксифенилентиосульфат натрия; химическое название – поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфат натрия) обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием. Препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов, стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления. Антигипоксический эффект связан с наличием в структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в дыхательной цепи переноса электронов. В митохондриях препарат поддерживает высокий уровень тканевого дыхания и аэробных процессов, нивелируя негативные последствия гипоксии. В постгипоксическом периоде способствует быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов, оптимизирует работу митохондрий и повышает эффективность тканевого дыхания, увеличивает толерантность к физическим и умственным нагрузкам [3].

Мексидол (МНН – мексидол), имеет химическое название – 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридин сукцинат и является первым оригинальным российским препаратом, получившим применение в неврологии и психиатрии [4]. Препарат оказывает противогипоксическое, антиамнестическое, анксиолитическое, цереброваскулярное, ангиопротекторное, антистрессорное, противосудорожное действия [5]. При приеме препарата улучшается неврологический статус, обучаемость и память, нарушенные различными воздействиями (гипоксия, травма, интоксикации, стресс). По данным Т.А. Ворониной и соавт. [4] мексидол является атипичным селективным транквилизатором, не оказывающим седативного и миорелаксантного эффекта. Механизм действия препарата определяется мемб-

Рисунок.
Общая структурная формула металлокомплексных производных N-алкенилимидазолов (R – алленил или изопропенил; R₁ – водород или метил; E – Zn(II), Fe(III) или Cu (II); Ac – хлорид или ацетил; n – 1, 2 или 4)



ранопротекторным и антиоксидантным действием, модулирующим влиянием на рецепторы, ионные каналы, мембраносвязывающие ферменты, энергетический обмен, а также иммуномодулирующим действием [5, 6], увеличением содержания дофамина, угнетением действия γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) рецепторов (клеточных рецепторов, эндогенным агонистом которых является ГАМК) [7].

Материалы и методы. Проведено 39 серий опытов на 780 мышах-самцах массой 22–23 г. Количество животных в каждой исследованной группе равно 10. Острую гипобарическую гипоксию у мышей вызывали в электровакуумной печи «Вита», в которой моделируются условия нахождения животных на высоте 10 тысяч метров над уровнем моря при температуре воздуха 20–22°C. Печь была сконструирована и изготовлена на заводе Брянского акционерного общества «Изотерм».

Об антигипоксической активности исследованных соединений судили по продолжительности жизни мышей в течение 20 минут [8].

Регистрировали продолжительность жизни мышей в минутах. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку среднего арифметического (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t -критерий Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p \leq 0,05$.

Исследуемые химические соединения (Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1, Пилим-2, Пилим-4) и лекарственные средства сравнения (гипоксен и мексидол) растворяли в дистиллированной воде и вводили подкожно за 1 час до регистрации избранного показателя фармакологического действия. Этот срок исследования был избран на основании данных литературы, согласно которым максимальный терапевтический эффект лекарств проявляется через 1 час после инъекции. Вначале исследованные вещества вводили в дозах 10 и 25 мг/кг, что соответствует 1/20 и/или 1/10 летальной дозы 50 (средней дозы вещества, вызывающей гибель половины членов испытываемой группы) [9]. Если под влиянием этих доз наблюдался положительный эффект, то спектр доз расширяли

в сторону уменьшения или увеличения до значений, не дающих антигипоксического действия. Лекарственные средства сравнения вводили подкожно в дозах, которые, по данным литературы, являются эффективными на моделях гипоксии. Мышам контрольных групп тем же путем и в тот же срок вводили равный объем растворителя.

Результаты и обсуждение. Установлено, что на модели острой гипобарической гипоксии время жизни мышей достоверно увеличивали четыре из пяти исследованных соединений производных алкенилимидазола: Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1 и Пилим-2. Их антигипоксический эффект зависит от структуры соединения и его дозы (см. таблицу).

Как видно из таблицы, наиболее выраженное антигипоксическое действие как по широте действующих доз, так и степени выраженности эффекта в условиях гипобарической гипоксии оказывало соединение под шифром Пилим-2. Так, под влиянием Пилим-2 время жизни мышей по сравнению с контролем достоверно увеличивалось при введении доз, равных 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, на 41, 119, 209, 255, 172, 129 и 87 % соответственно. Пилим-1 достоверно повышал выживаемость подопытных животных в дозах 25, 50 и 100 мг/кг на 219, 170 и 53 % соответственно. Аллим-2 увеличивал продолжительность жизни мышей в дозах, равных 10, 25, 50 и 100 мг/кг, соответственно на 43, 67, 91 и 197%. Аллим-1 проявлял антигипоксический эффект в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, увеличивая время жизни животных на 69, 91 и 195%. Производное алкенилимидазола под шифром Пилим-4 вызывало негативный эффект, уменьшая продолжительность жизни мышей в дозе 5 мг/кг на 21%. При введении 10 и 25 мг/кг этого соединения мыши погибли в течение 60 мин от начала опыта.

Среди изученных препаратов сравнения выраженное антигипоксическое действие оказывал гипоксен, увеличивая продолжительность жизни животных в дозах 50, 100 и 150 мг/кг на 144, 151 и 166% соответственно. Под влиянием мексидола в дозах 100 и 150 мг/кг время жизни мышей увеличивалось на 12 и 23%.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют заключить, что четыре из пяти исследованных металлокомплексных производных алкенилимидазола, известных под шифрами Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1 и Пилим-2, оказывают антигипоксический эффект у

Таблица.
Влияние производных алкенилимидазола на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипобарической гипоксии по отношению к контролю, принятому за 100%

Номер серии опыта	Шифр химического соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни мышей, мин	
			M ± m	%
Комплексные соединения алкенилимидазолов				
1	Аллим-1	5	5,6 ± 0,2	96
2	Аллим-1	10	8,3 ± 1,0	143
3	Аллим-1	25	6,6 ± 0,5*	169
4	Аллим-1	50	8,4 ± 1,2*	191
5	Аллим-1	100	11,8 ± 1,4*	295
6	Аллим-1	150	44,9 ± 0,8	117
7	Аллим-2	5	5,8 ± 0,4	118
8	Аллим-2	10	15,7 ± 0,6*	143
9	Аллим-2	25	13,3 ± 1,7*	167
10	Аллим-2	50	19,3 ± 0,3*	191
11	Аллим-2	100	11,7 ± 1,2*	297
12	Аллим-2	150	5,9 ± 0,2	107
13	Пилим-1	1	3,9 ± 0,5	91
14	Пилим-1	5	5,7 ± 0,2	124
15	Пилим-1	10	5,4 ± 0,3	126
16	Пилим-1	25	13,7 ± 0,3*	319
17	Пилим-1	50	9,2 ± 0,5*	270
18	Пилим-1	100	5,2 ± 0,5*	153
19	Пилим-1	150	3,3 ± 0,3	97
20	Пилим-2	0,25	4,7 ± 0,6	102
21	Пилим-2	0,5	6,5 ± 0,5*	141
22	Пилим-2	1	12,5 ± 1,4*	219
23	Пилим-2	5	13,6 ± 1,1*	309
24	Пилим-2	10	15,6 ± 1,2*	355
25	Пилим-2	25	11,7 ± 1,8*	272
26	Пилим-2	50	7,1 ± 0,5*	229
27	Пилим-2	100	10,1 ± 0,8*	187
28	Пилим-4	5	2,9 ± 0,2	79
29	Пилим-4	10	Все животные погибли через 60 минут после введения соединения	
30	Пилим-4	25	Все животные погибли через 60 минут после введения соединения	
Лекарственные средства сравнения				
31	Гипоксен	25	5,3 ± 1,0	110
32	Гипоксен	50	8,8 ± 0,8*	244
33	Гипоксен	100	13,8 ± 1,0*	251
34	Гипоксен	150	9,6 ± 0,8*	266
35	Гипоксен	200	4,2 ± 0,8	124
36	Мексидол	50	4,7 ± 0,3	96
37	Мексидол	100	5,8 ± 1,2	112
38	Мексидол	150	7,3 ± 0,6	123
39	Мексидол	200	5,7 ± 0,9	108

Примечание: * различия при сравнении с группой контроля достоверны при $p \leq 0,05$.

экспериментальных животных и представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антигипоксикантов при острой гипобарической гипоксии.

Выводы

Металлокомплексные производные алкенилимидазола, известные под шифрами Аллим-1, Аллим-2, Пилим-1 и Пилим-2, оказывают антигипоксический эффект и пред-

ставляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антигипоксикантов при острой гипобарической гипоксии.

Антигипоксическое действие изученных производных алкенилимидазола зависит от их химического строения и дозы. Наиболее выраженное антигипоксическое действие по широте действующих доз и по степени выраженности эффекта в условиях гипобарической гипоксии оказывало цинксодержащее комплексное соединение Пилим-2.

References:

1. Udovenko E.V. *Izuchenie vliyaniya novykh proizvodnykh 1-alkenilimidazola na prodolzhitel'nost' zhizni i fizicheskuyu rabotosposobnost' myshey v usloviyakh ostroy gipobaricheskoy gipoksii* [Study of the effect of new 1-alkenylimidazole derivatives on the lifespan and physical performance of mice under conditions of acute hypobaric hypoxia] : Diss. kand. biol. nauk. DSP. Bryansk, 2009, 140 s. (in Russian).
2. Shachmardanova S.A. *Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy metallokompleksnymi proizvodnymi N-alkenil-, N-propargilimidazolov i 3-gidroksipiridina* [Pharmacological correction of hypoxic states by metal complex pro-vertebral N-alkenyl, N-propargylimidazoles and 3-hydroxypyridine] : Avtoref. dis. dokt. boil. nauk: 14.03.06. Moskva, 2018, 47 s. (in Russian).
3. Smirnov V.S., Kuz'mich M.K. *Gipoksen*. SPb. ; M., 2001, s. 123. (in Russian).
4. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. *Neuropsychotropnye efekty antioksidantov i perspektivnye oblasti ikh klinicheskogo primeneniya* [Neuropsychotropic effects of antioxidants and promising areas of their clinical use]. *Chelovek i lekarstvo : tez. dokl. Ross. naz. kongr.* Moskva, 1997, s. 251. (in Russian).
5. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. *Vozmozhnosti primeneniya meksidola v eksperimental'nykh usloviyakh* [The possibility of using Mexidol in experimental conditions]. *Chelovek i lekarstvo : tez. dokl. VII Ross. naz. kongressa.* Moskva, 2000, s. 483. (in Russian).
6. Tregub P.P., Kulikov V.P., Bespalov A.G., Vvedensky A.J., Osipov I.S. *Neuroprotektivnaya effektivnost' trenirovok s izolirovannym i sochetannym vozdeystviem gipoksii i giperkapniey v eksperimente. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Neuroprotective effects of individual or combined exposure to hypoxia and hypercapnia in the experiment]. *Bull Experimental Biology Medicine*, 2013, vol. 155, no. 3, pp. 302–304. (in Russian).
7. Miroshnichenko I.I., Smirnov L.D., Yasnezov V.V. [et al.] *Neurohimicheskie aspekty deystviya meksidola* [Neurochemical aspects of the action of Mexidol]. *Chelovek i lekarstvo : tez. dokl. VII Ross. naz. kongr.* Moskva, 2000, s. 661. (in Russian).
8. Lukyanova L.D. *Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regulyatsii* [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2011, no. 1, pp. 3–19. (in Russian).
9. Lukyanova L.D. *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagayemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv* [Guidelines for the experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic drugs]. Moskva, 1990, 18 s. (in Russian).

Поступила 25.02.2019